

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-131064

(P2001-131064A)

(43) 公開日 平成13年5月15日 (2001.5.15)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/196		A 6 1 K 31/196	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/02		A 6 1 P 17/02	4 C 2 0 6
	17/04		17/04
// A 6 1 K 9/06		A 6 1 K 9/06	

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2000-27833(P2000-27833)	(71) 出願人	391009523 株式会社日本点眼薬研究所 愛知県名古屋市中区西桜町76番地
(22) 出願日	平成12年2月4日 (2000.2.4)	(72) 発明者	芝崎 泰平 愛知県名古屋市中区西桜町76番地 株式会社 日本点眼薬研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平11-237852	(72) 発明者	山川 夕佳里 愛知県名古屋市中区西桜町76番地 株式会社 日本点眼薬研究所内
(32) 優先日	平成11年8月25日 (1999.8.25)	(74) 代理人	100076473 弁理士 飯田 昭夫 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トラニラスト膏体組成物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 トラニラストの皮膚透過性が優れた、トラニラスト膏体組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】 トラニラスト及び塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有するトラニラスト膏体組成物。溶解補助剤及び水を含有する活性成分が均一に溶解した状態で膏体基剤に含有されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有し、該活性成分が均一に溶解した状態で膏体基剤に含有されてなることを特徴とするトラニラスト膏体組成物。

【請求項2】 トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有し、溶解補助剤及び水を含有する活性成分が均一に溶解した状態で膏体基剤に含有されてなることを特徴とするトラニラスト膏体組成物。

【請求項3】 前記膏体基剤が皮膚用膏体基剤であり、溶解補助剤がアルコールアミン及びアミノ酸の群から選択される1種又は2種以上である請求項2記載のトラニラスト膏体組成物。

【請求項4】 前記アルコールアミンがN-メチルグルカミン、ジソプロパノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンの群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする請求項3記載のトラニラスト膏体組成物。

【請求項5】 アミノ酸がアルギニンであることを特徴とする請求項3記載のトラニラスト膏体組成物。

【請求項6】 前記膏体基剤が眼軟膏基剤であり、前記溶解補助剤がアルコールアミンの群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする請求項2記載のトラニラスト膏体組成物。

【請求項7】 前記アルコールアミンがモノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンの群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする請求項6記載のトラニラスト膏体組成物。

【請求項8】 トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を、溶解補助剤を含有する水溶液に溶解した後界面活性剤を添加し、疎水性基剤と練合することを特徴とするトラニラスト膏体組成物の製造方法。

【請求項9】 トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を、溶解補助剤を含有する水溶液に溶解した後、親水性基剤と練合することを特徴とするトラニラスト膏体組成物の製造方法。

【請求項10】 前記疎水性基剤及び前記親水性基剤が眼軟膏基剤であることを特徴とする請求項8又は9記載のトラニラスト膏体組成物の製造方法。

【請求項11】 前記疎水性基剤及び前記親水性基剤が、皮膚用膏体基剤であることを特徴とする請求項8又は9記載のトラニラスト膏体組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、トラニラストを有効成分とする膏体組成物に関する。より詳細には、基剤を改良することによって高濃度のトラニラストを溶解した状態で安定した膏体組成物とすることができ、製剤中の有効成分の皮膚吸収性が優れ、かつ皮膚刺激性、眼刺

激性の少ない膏体組成物に関する。

【0002】 ここで、膏体とは、軟膏及び硬膏を含む概念である。

【0003】 また、皮膚とは広義には、「後生動物の体表をおおっている一層又は多層の組織」（大辞林 第二版 三省堂 1995-11-3）であり、網膜、角膜等眼を構成する細胞を含む概念であるが、本明細書中では眼に關しての態様・効果等は、別途区別して表記することとする。

10 【0004】 本発明の膏体組成物は、皮膚用膏体の場合、アレルギー性皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎等）、ケロイド、肥厚性瘢痕、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、びりやが瘡、日光皮膚炎、口唇周囲皮膚炎を含む）、痒疹群、（じんましん様疹、ストロフィリス、固定じんましんを含む）、皮膚癌、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症などの治療に有効である。

【0005】 また、眼軟膏の場合はアレルギー性眼疾患、外眼症及び前眼部の炎症性疾患の対症療法、血管新生を伴う増殖性糖尿病等の虚血性網膜疾患治療剤及び目の手術に適用できる。特に目の手術においては、具体的には紫外光レーザー、特にエキシマレーザーを使用した光学的角膜切除手術後の角膜の治癒を促進すること及び角膜の混濁を防止するための角膜治療剤、翼状片手術の後治療としての再発防止剤、緑内障術後経過観察効果及び眼圧下降効果、眼内レンズ挿入後の後発白内障に対する抑制効果に有効である。

【0006】 ここで、膏体組成物として、軟膏組成物を主として例として説明するがこれに限られるものではない。

【0007】

30 【背景技術】 アレルギー性疾患及びケロイド・肥厚性瘢痕の治療剤として、トラニラストが使用されているが、いずれもカプセル剤、錠剤、ドロップ剤、細粒剤等の経口投与剤である。また、アレルギー性眼疾患の治療剤として点眼剤も開発されている。

【0008】 他方、軟膏剤等の外用剤は、局所に直接投与されるため、例えば経口剤や注射剤等には比べて全身性副作用が起りにくい。また、薬物濃度の上昇は適用部位に限られるため治療に際して効率的である。トラニラストは経口投与でアトピー性皮膚炎やケロイドおよび肥厚性瘢痕等の皮膚疾患に対する治療効果が認められており、局所投与剤としての軟膏剤の開発が望まれている。そしてその利用分野は医薬品、医薬部外品、化粧品が含まれる。

【0009】 そして、トラニラストの軟膏剤に関する先行刊行物としては、例えば、特開平6-128153号公報がある。

【0010】 また、該製造方法で製造されたトラニラスト膏体組成物は、有効成分であるトラニラストが基剤中で溶解しておらず、トラニラストの結晶がそのま基剤

に練り込まれているにすぎない(皮膚吸収性上望ましくない。)

【0011】即ち、トラニラストは水にきわめて溶けにくいため、高濃度のトラニラストを含有する製剤を製造することは困難と考えられていた。トラニラストはアルカリに溶けるが、直ちに沈殿を生じる。このため、アルカリに溶かして軟膏基剤と練合しても基剤中で結晶の析出が起こるのである。皮膚は外来の異物に対してバリアーとなっている。皮膚の透過性は結晶粒子よりも溶解した形態で軟膏基剤中に含まれていることが、望ましい。

【0012】また、眼軟膏としてトラニラストを含有する場合にも、結晶粒子よりも溶解した形態で軟膏基剤中に含まれていることが望ましい。眼軟膏剤中の有効成分は、結膜囊に点入されると、瞬目運動により涙液との境界面に徐々に移動し、涙液中に溶け出し、角結膜へと吸収されていく。そのため、有効成分は溶解した形態で含まれている方が、より早く移行することができる。

【0013】しかし、本発明者らが知る限りにおいては、トラニラストを均一に溶解した状態で軟膏基剤中に含ませたトラニラスト軟膏製剤は上市されていない。

【0014】

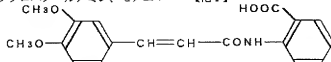
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意開発に努力をする過程で、特定の溶解補助剤を用いることで10%以上、さらには20%以上でもトラニラストが、長期間安定に溶解した形で基剤中に存在することを見出し、下記構成のトラニラスト膏体組成物に想到した。

【0015】本発明のトラニラスト膏体組成物は、トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有し、該活性成分が均一に溶解した状態で膏体基剤に含有されてなることを特徴とするものである。

【0016】即ち、本発明のトラニラスト膏体組成物は、トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有し、溶解補助剤及び水を含む活性成分が均一に溶解した状態で膏体基剤に含有されてなることを特徴とするものである。

【0017】上記構成において、膏体基材を皮膚用膏体基材とする場合は、溶解補助剤は、アルコールアミン及びアミノ酸の群から選択される1種又は2種以上とする。

【0018】さらに、アルコールアミンとしては、N-メチルグルカミン、ジイソプロパールアミン、モノエ



【0028】本発明の膏体組成物において溶解補助剤としては、皮膚用膏体組成物では、アルコールアミン及び

*タノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンから選択される1種又は2種以上とすることが望ましい。

【0019】アミノ酸としてはアルギニンとすることが望ましい。

【0020】一方、上記構成において、膏体基材を眼軟膏基材とする場合は、溶解補助剤はアルコールアミンの群から選択される1種又は2種以上とする。

【0021】さらに、アルコールアミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンから選択される1種又は2種以上とすることが望ましい。

【0022】本発明のトラニラスト膏体組成物の製造は、トラニラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を、溶解補助剤を含有する水溶液に溶解した後、必要ならば界面活性剤を添加し、疎水性基剤又は親水性基剤と練合することにより製造する。

【0023】

【手段の詳細な説明】本発明の構成について、さらに詳細に説明を行なう。以下の説明で配合量を示す「%」は、特に断らない限り、「重量%」を意味する。

【0024】発明者らはトラニラストが軟膏基剤(膏体基剤)中に溶解した形で長期安定である製剤を完成すべく鋭意検討を重ねた結果、皮膚透過性が極めて優れたトラニラスト膏体組成物を完成することができた。また、眼刺激性の少ない眼軟膏を完成することができた。本来ほとんど水に溶解しないトラニラストを高濃度溶解するために特定の溶解補助剤を用いる。これらを用いることで疎水性の基剤、親水性の基剤を問わず製造することができた。

【0025】本発明の膏体組成物の活性成分として用いられるトラニラストはフリー体でも塩でもそれらの混合でも用いることができる。含有量は適用する疾患により適宜選択することができるが、一般的には高濃度の方が望ましい。本発明では皮膚用膏体で0.1~20%の範囲で可能であるが、好ましくは1~15%である。また、眼軟膏では0.1~5.0%、好ましくは0.3~3.0%の範囲で使用可能である。

【0026】なお、本発明で活性成分として用いられるトラニラストは、次式で表されるN-(3,4-ジメトキシフェニル)アントラニル酸のことである。

【0027】

【化1】



アミノ酸の群から選択される1種又は2種以上を使用できる。

【0029】アルコールアミンとしては、N-メチルグルカミン（メグルミン、化学名：1-メチルアミノ-1-デオキシ-D-グリシトール）、ジイソプロパノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンの群から選択される1種又は2種以上を使用することが望ましい。

【0030】アミノ酸としては、アルギニンを使用することが望ましい。

【0031】また、眼軟膏における溶解補助剤としては、アルコールアミンの群から選択される1種又は2種以上を使用できる。

【0032】アルコールアミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンの群から選択される1種又は2種以上を使用することが望ましい。

【0033】トラニラストは、溶解補助剤水溶液に溶解させる。このときの溶解補助剤水溶液の膏体全体に対する割合は皮膚用膏体において、溶解補助剤がメグルミンの場合、全体量に対して疎水性基剤でも親水性基剤でも25%以上の水含量が必要であった。20%以下ではトラニラストの結晶が析出した。溶解補助剤がジイソプロパノールアミンの場合、膏体全体量に対して疎水性基剤でも親水性基剤でも20%を超える水含量が必要であった。水含量15%以下ではトラニラストの結晶が析出した。

【0034】一方、眼軟膏においては、トラニラストの必要量が、皮膚用膏体の場合よりも少量であるため、相対的に必要な水含量も少くなる。例えば、溶解補助剤がモノエタノールアミンの場合、全体量に対して10%以上の水含量が、溶解補助剤がジエタノールアミン及びトリエタノールアミンの場合、全体量に対して5%以上の水含量が必要であった。

【0035】上限は、疎水性基剤及び親水性基剤とも膏剤の範囲で自由であるが、粘度の関係から70%以下の水含量とすることが望ましい。

【0036】溶解補助剤溶液中の溶解補助剤の至達濃度は、最終的に希望するトラニラストの含有量によって異なる。すなわち、トラニラストはアルカリ溶液に溶解するとpHを低下させる性質を有する。このため、製剤に最終のpHを眼刺激性の見地から中性付近（通常pH6.5〜8.0）とするために、溶解補助剤とトラニラストのそれぞれの量は一義的に決まってくる。

【0037】皮膚用膏体において、含有量10%トラニラスト膏体組成物の場合、トラニラストは下記各メグルミン・ジイソプロパノールアミン濃度（全体量基準）において、溶解性を示すとともに、各pHを示すことを本発明者らは確認している。

【0038】メグルミン6%の場合pH7.4；7%の場合pH8.5；8%の場合pH9.2であった。また、ジイソプロパノールアミン4%の場合pH6.0；

4.2%の場合pH7.3；5%の場合pH8.4であった。

【0039】眼軟膏においては、含有量2.5%トラニラスト膏体組成物の場合、溶解性の見地からみて、全体量基準でモノエタノールアミン0.5%（pH7.85）、全体量に対してジエタノールアミン0.93%（pH7.94）、トリエタノールアミン2.7%（pH7.96）、以上が必要であることを本発明者らは確認している。

【0040】以上のことから、希望するトラニラストの含有量にあわせて、最終の製剤のpHが皮膚刺激性・眼刺激性が最も少ない中性付近になるように溶解補助剤の量を変化させればよいことがわかる。

【0041】溶解補助剤水溶液にトラニラストを溶解させた液は親水性軟膏の場合そのまま混合することによって均一な膏体組成物となる。

【0042】しかし疎水性基剤の場合このままでは均一に混ざらないため非イオン性界面活性剤を用いる。一般にHLBが4〜6のものが油中水型（W/O）の乳化剤として好適に用いられる。代表的な例として、モノステアリン酸ソルビタン：Span60（HLB4.7）や、モノオレイン酸ソルビタン：Span80（HLB4.3）がある。使用量は全体量の2〜3%で十分である。

【0043】皮膚用軟膏剤の基剤としては下記例示の疎水性基剤又は親水性基剤を使用できる。

【0044】疎水性基剤：ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、シリコン、豚脂、ろう類、単軟膏、単鉛硬膏等

親水性基剤：親水軟膏、親水ワセリン、精製ノリノリン、アクアホル、オイスリン、ネオセリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水プラスチックベース、マクロゴール、ソルベース等。

【0045】上記のうち、眼軟膏基剤として使用可能なものとして、

疎水性基剤：ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、親水性基剤：精製ノリノリン、等を挙げることができる。

【0046】本発明の膏体組成物は実際の使用に際してそのまゝ軟膏又は硬膏にして使用してもよい、常法に従い、テープ剤等の添付剤あるいはハップ剤等の種々の経皮投与性製剤に調製してもよい。

【0047】また、有効成分の作用の持続性を得るために徐放性の基剤を使用して徐放性製剤としてもよい。

【0048】本発明の膏体組成物を製造するにあたり、通常の膏体組成物の調製に使用される医薬品添加物を適宜選択して使用することができる。例えば、所望により適宜界面活性剤、安定化剤、防腐剤、保湿剤、その他の添加剤を含有させることができる。

【0049】

【実施例】本発明を実施例によって具体的に説明する。
なお、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0050】A. 製剤の安定性試験

製剤化が可能であった製剤につき、安定性試験を行った。

【0051】(1) 材料及び調製方法

1) 試験製剤に用いた原料

試験製剤の調製には、下記原料を用いた。

【0052】

トラニラスト：大原薬品工業社製

メグルミン：SIGMA社製

ジソプロパノールアミン：和光社製モノエタノールア

ミン：和光社製

ジエタノールアミン：和光社製

トリエタノールアミン：和光社製

「スパン80」：片山化学社製モノオレイン酸ソルビタ

ン

白色ワセリン：丸石製薬社製

親水軟膏：丸石製薬社製

2) 膏体組成物の調製方法

＜実施例1～7、比較例3～5＞表1、表2に示す各処方にしたがって、各溶解補助剤を水に可溶化させ、さらにトラニラストを加え、60～70℃にてゆるやかに加温し溶解させた後、これを軟膏基剤に加え（疎水処方の場合は、さらに非イオン界面活性剤を加えた）、よく練合して各皮膚用・服用トラニラスト軟膏製剤を調製した。

【0053】＜比較例1、2＞表1に示す処方にしたがって、トラニラストをNaHCO₃水溶液に加温溶解させた後、これを軟膏基剤に加え（疎水処方の場合は、さらに非イオン界面活性剤を加えた）、よく練合して10%トラニラスト軟膏製剤を調製した（特開平6-128153号公報における実施例1・3に対応）。

【0054】(2) 保存条件

上記各軟膏製剤を、それぞれ下記条件の①高温雰囲気及び②低温雰囲気で保存した。

【0055】①温度条件：40℃（±1℃）、75%RH（±5%）

使用機器：アドバンテック低温恒温湿器 AGX-326

②温度条件：10℃（±1℃）

使用機器：サンヨー薬用冷蔵ショーケース MPR-311D

3) 試験項目及び試験方法

上記条件で保存した各軟膏製剤を、開始時、保存1・2・3・4週間後の計5時点について、下記項目の試験を行った。

【0056】①性状試験：色の色調などを目視にて観察する。

10

【0057】②残存率試験：

〔疎水性軟膏製剤〕各軟膏製剤0.5gを精密に量り、ヘキサン20mLを正確に加え、激しく振り混ぜる。この液を遠心分離（4000rpm、30min）し、上澄液を取り除く。この沈殿物を無水エタノールにて溶解しながら、100mL（表2では50mL）とし、試料原液とする。試料原液10mLを精密に量り、内標準溶液10mL（表2では5mL）を正確に加え、更に無水エタノールを加えて50mLとし、試料溶液とする。別にトラニラスト標準品を乾燥（105℃、3時間）し、その約0.05gを精密に量り、無水エタノールを加えて溶かし、正確に100mLとする。この液10mL（表2では5mL）を精密に量り、内標準液10mL（表2では5mL）を正確に加え、更に無水エタノールを加えて50mLとし、標準溶液とする。

【0058】なお、内標準溶液は、p-ニトロ安息香酸エチルの2000倍無水エタノール溶液を用いた。

【0059】試料溶液及び標準溶液5μL（表2では10μL）につき、下記操作条件で液体クロマトグラフにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するトラニラストのピーク面積の比Q₁及びQ₂を求め、下記式でトラニラスト残存率を求めた。

【0060】残存率（%）= Q₁/Q₂ × 標準品採取量（g）/0.05 × 0.5/軟膏採取量 × 100

クロマト操作条件：

移動相：薄めた水酢酸（1→100）・アセトニトリル混液（3：2）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：255nm）

流量：トラニラストの保持時間が約7分になるように調整する。

【0061】カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

【0062】カラム温度：30℃

感度：0.1AUFS

サンプル調製：直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。

【0063】使用機器：島津液体クロマトグラフ LC-10A

〔親水性軟膏製剤〕本品0.5gを精密に量り、ヘキサン20mL及び水20mLを正確に加え、激しく振り混ぜる。この液を遠心分離（3000rpm、10min）し、上層を取り除き、下層を抽出液とする。この抽出液2mLを精密に量り、内標準溶液10mLを正確に加え、更に無水エタノールを加えて50mLとし、試料溶液とする。以下の操作方法及び求め方は疎水性軟膏製剤と同様である。

【0064】(3) 安定性試験結果及び評価
性状試験及び残存率（40℃・10℃）のそれぞれについての試験結果を、表3、4、5、6及び7にそれぞれ

50

示す。

【0065】トランラストを各溶解補助剤で可溶化させ、ワセリン基剤及び親水軟膏基剤と練合した製剤は40℃、75%RH及び10℃保存条件下で表5、6及び7に示したとおり、比較例と同等の安定性を示すことができる。

【0066】B. 皮膚透過性試験

上記で安定性試験の場合と同様にして調製した各皮膚用軟膏製剤(表1)について、下記方法で行なった。

【0067】1) 透過試験方法: 人工皮膚(アロアスク)をフランツ型拡散セルに固定し、温度を37℃に保って、遮光条件下において試験管内(in vitro)透過実験を行った。レシーバー側のセル容積は20cm³、有効拡散表面積は3.8cm²であった。

【0068】セルのレシーバー側には生理食塩水を満たし、皮膚の真皮側に生理食塩水と接するように皮膚を設置した。角質層側に製剤100mgを塗布し、この時点を経験時間とした。一定時間毎(2・4・6・8・24時間後の計5時点)にレシーバー側から1mLサンプリングし、生理食塩水中のトランラスト量をHPLCにより定量した。サンプリング後、新たに薬物を含有しない生理食塩水1mLをセルのレシーバー側に加えた。透過性実験はすべて3回ずつ繰り返し、その平均値を求めた。

【0069】2) 試験結果及び評価

試験結果を表6及び図1・2に示す。

【0070】比較例1・2の製剤からのトランラストの累積皮膚透過量は時間とともにほぼ直線的に増加し、透過速度が各時間ではほぼ一定であるのに対し、実施例1・2・3・4の製剤からのトランラスト皮膚透過速度は初期から大きかった。また、いずれの時間においても実施例1・2・3・4の製剤からのトランラスト皮膚透過量は比較例1・2の製剤に比べて多かった。この原因として各比較例の製剤は懸濁型製剤であるのに対し、各実施例の製剤は溶解型製剤であるためであると推定される。

【0071】C. 眼一次刺激性試験

1) 試験方法

Draize法に準じ、ウサギの右目の結膜嚢内に投与製剤50mg(表2)を一回点眼し、約1秒間閉眼させた。左

目は対照として無処置とした。

【0072】2) 評価方法

全眼軟膏製剤について、Draizeの判定基準(表8、表9)に従って、点眼後1、2、4、48及び72時間に左眼を対照として肉眼あるいはスリットランプを用いて前眼部検査(角膜、結膜、虹彩等)ならびに点眼後1、2、4、48、72時間にフルオレセインを用いて角膜混濁の有無について検査し、眼粘膜一次刺激性を評価した。

【0073】3) 試験結果及び評価

試験結果を表10、11及び12に示す。

【0074】メグルミン処方(比較例3)、ジソプロパノールアミン処方(比較例4)、L-アルギニン処方(比較例5)においては点眼1時間後に角膜混濁、角膜周囲充血、結膜の発赤・浮腫・分泌物が認められた。なお、これらの症状は点眼24時間後にはメグルミン処方(比較例3)、ジソプロパノールアミン処方(比較例4)においては1/3例が回復し、また、L-アルギニン処方(比較例5)では完全に回復した。

【0075】これらのことから、2.5%トランラスト軟膏のメグルミン処方、ジソプロパノールアミン処方、L-アルギニン処方では、角膜上皮障害も観察されることから、本試験薬剤処方では眼軟膏には不適切であることがわかる。

【0076】一方、モノエタノールアミン処方(実施例5)、ジエタノールアミン処方(実施例6)、トリエタノールアミン処方(実施例7)では、いずれもごくわずかな刺激性を有するが、角膜上皮障害は認められなかったことから、眼軟膏として有用であることがわかる。

【0077】

【発明の作用・効果】本発明に係るトランラスト膏体組成物は、トランラスト及びその塩のいずれかまたはそれらの混合物を活性成分として含有し、該活性成分が均一に溶解した状態であるため、トランラスト(活性成分)の皮膚透過性が従来例(比較例)に比して優れている。また本発明に係る眼軟膏組成物は、従来例に比して眼刺激性が低下して、効果がより顕著である。

【0078】

【表1】

	比較例1	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
	疎水処方	親水処方	疎水処方	疎水処方	親水処方	親水処方
<活性成分> トリスラスト	10	10	10	10	10	10
<塩基性水溶液> 1N a H C O ₃ aq	40	40	—	—	—	—
<溶解補助剤> メグルミン ジイソプロパノールアミン	—	—	6	4.2	6	4.2
<H ₂ O>	—	—	30	30	25	25
<界面活性剤> スパン80	1.6	—	3	3	—	—
<膏体基剤> 白色ワセリン 親水軟膏	48.4	50	51	52.8	59	60.8
pH	—	6.55	—	—	7.38	7.22

【0079】

* * 【表2】

2.5%トリスラスト眼用軟膏処方 (疎水処方)

(単位: wt%)

	実施例5	実施例6	実施例7	比較例3	比較例4	比較例5
<活性成分> トリスラスト	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
<溶解補助剤> モノエタノールアミン ジエタノールアミン トリエタノールアミン メグルミン ジイソプロパノールアミン L-アルギニン	0.53	0.95	3.0	1.64	1.2	1.79
<H ₂ O>	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
<界面活性剤> スパン80	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<膏体基剤> 白色ワセリン	70.97	70.55	68.5	69.86	70.3	69.71

【0080】

* * 【表3】

	比-1	実-1	実-2	比-2	実-3	実-4
開始時	黄白色	微黄色	微黄色	黄白色	白色	白色
1週間後	黄白色	微黄色	微黄色	黄白色	白色	白色
2週間後	黄白色	微黄色	微黄色	黄白色	白色	白色
3週間後	黄白色	微黄色	微黄色	黄白色	白色	白色
4週間後	黄白色	微黄色	微黄色	黄白色	白色	白色

【0081】

【表4】

	実-5	実-6	実-7	実-5	実-6	実-7
	40℃、75%RH			10℃		
開始時	白色	白色	白色	白色	白色	白色
1週間後	白色	白色	白色	白色	白色	白色
2週間後	白色	白色	白色	白色	白色	白色
3週間後	白色	白色	白色	白色	白色	白色
4週間後	白色	白色	白色	白色	白色	白色

【0082】

10【表5】

残存率(%)の結果(40℃、75%RH条件下)

	比-1	実-1	実-2	比-2	実-3	実-4
開始時	100	100	100	100	100	100
1週間後	99.4	99.1	100.1	105.4	97.9	99.5
2週間後	98.3	99.8	99.6	107.2	97.8	99.6
3週間後	99.7	99.1	99.8	108.2	99.9	100.6
4週間後	99.4	97.4	101.6	107.4	99.0	100.3

【0083】

※20※【表6】

残存率(%)の結果(10℃条件下)

	比-1	実-1	実-2	比-2	実-3	実-4
開始時	100	100	100	100	100	100
1週間後	101.0	98.9	98.3	98.3	98.9	100.7
2週間後	102.9	97.0	99.4	97.5	98.9	99.5
3週間後	102.6	97.2	99.8	102.6	98.3	99.8
4週間後	103.2	99.4	99.1	108.8	97.9	100.6

【0084】

★30★【表7】

残存率(%)の結果

	実-5	実-6	実-7	実-5	実-6	実-7
	40℃、75%RH			10℃		
開始時	100	100	100	100	100	100
1週間後	101.1	99.6	99.9	99.4	100.4	100.1
2週間後	99.5	99.4	99.9	100.3	99.1	100.0
3週間後	98.1	99.5	100.2	99.3	99.9	99.5
4週間後	98.3	99.8	99.2	98.2	100.3	98.6

【0085】

【表8】

Draize法の眼反応の評価基準と評価 (Draize, 1959)

[I] 角膜	
(A) 混濁の程度 (最も濃い領域を判定する)	評点
透明: 混濁なし	: 0
散在性及び慢性の混濁、虹彩ははっきり認める	: 1
半透明で容易に識別可能、虹彩はやや不明瞭	: 2
乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっと認める	: 3
白濁、虹彩は認めない	: 4
(B) 角膜混濁部の面積	
0 ~ 1/4	: 1
1/4 ~ 1/2	: 2
1/2 ~ 3/4	: 3
3/4 ~ 4/4	: 4
(A) × (B) × 5	理論最大値 80
[I I] 虹彩	
(A) 正常	評点
正常以上のひだ、うっ血、腫脹、角膜周囲充血、(いずれか一つ、または組み合わせ)、多少とも対光反応あり	: 1
対光反応なし、出欠、著しい組織破壊 (いずれか一つ)	: 2
(A) × 5	理論最大値 10
[I I I] 結膜	
(A) 結膜の発赤 (眼瞼結膜及び球結膜)	評点
血管は正常	: 0
正常より明らかに血管は充血	: 1
び慢性、深紅色で個々の血管は識別しにくい	: 2
び慢性の朱肉様の赤色	: 3
(B) 結膜の浮腫	
腫脹なし	: 0
正常よりいくぶん腫脹 (瞬膜を含む)	: 1
明らかな腫脹、眼瞼が少し外反	: 2
腫脹、眼瞼が半分閉じる	: 3
腫脹、眼瞼が半分以上閉じる	: 4
(C) 分泌物	
分泌物が認められない	: 0
正常より少し多い	: 1
分泌物があり、眼瞼とその近くの毛を濡らしている	: 2
分泌物があり、眼瞼と毛のかなりの部分を濡らしている	: 3
[(A) + (B) + (C)] × 2	理論最大値 20

【0086】

40 【0087】

【表9】

【表10】

Kay and Calanda の眼粘膜刺激性の分類

刺激度	眼刺激評価
0. 0 ~ 0.5点	刺激性なし
0.5 ~ 2.5点	ほとんど刺激性なし
2.5 ~ 15点	ごくわずかな刺激性
15 ~ 25点	軽度の刺激性
25 ~ 50点	中等度の刺激性
50 ~ 80点	高度の刺激性
80 ~ 100点	極度の刺激性
100 ~ 110点	最極度の刺激性

薬剤処置眼におけるスコア集計結果

試験群	試験 番号	1 h r			24 h r			48 h r			72 h r		
		角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜
実-5	1	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	16			0			0			0		
実-6	1	5	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	2	5	5	2	0	5	2	0	0	0	0	0	2
	3	0	5	2	0	0	0	0	5	0	0	0	0
	合計	26			7			7			2		
実-7	1	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0
	2	5	5	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	3	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	33			2			0			5		

【0088】

* * 【表11】

薬剤処置眼におけるスコア集計結果

試験群	試験 番号	1 h r			24 h r			48 h r			72 h r		
		角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜	角膜	虹彩	結膜
比-3	1	5	5	2	0	5	2	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	10	5	5	2	0	0	0	0	5	0
	3	0	5	6	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	合計	43			21			0			5		
比-4	1	5	5	8	5	5	2	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	8	0	5	2	0	0	0	5	0	0
	3	5	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	54			19			0			5		
比-5	1	0	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	39			0			0			0		

【0089】

【表12】

試験群	動物数	総合平均評点*				判定
		1hr	24hr	48hr	72hr	
実-5	3	5	0	0	0	ごくわずかな刺激性
実-6	3	9	2	2	1	ごくわずかな刺激性
実-7	3	11	1	0	2	ごくわずかな刺激性
比-3	3	14	7	0	2	ごくわずかな刺激性
比-4	3	18	6	0	2	軽度の刺激性
比-5	3	13	0	0	0	ごくわずかな刺激性

* 評点統計/動物数

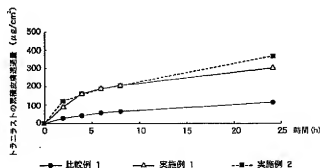
【図面の簡単な説明】

【図1】 フランツ型拡散セルを用いた皮膚透過性試験における各種水性製剤からのトラニラストの累積透過量と*

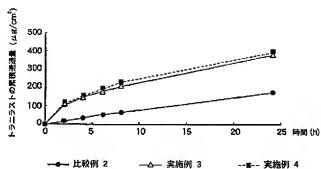
* 時間の関係を示すグラフ図

【図2】 同じく各親水性製剤からのトラニラストの累積透過量と時間の関係を示すグラフ図

【図1】



【図2】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA06 BB24 BB31 CC03 DD08
 DD25 DD34 DD46 DD50E
 DD51E EE52
 4C206 AA01 AA02 CA34 FA33 MA02
 MA03 MA05 MA48 MA78 MA83
 NA02 ZB13